

AN 1998:795433 CAPLUS Full-text

DN 130:52237

TI Preparation of phenylalkoxybenzoic acids

IN Tsunemine, Masami; Akagi, Miyoko; Muto, Nobuo; Kishimoto, Shuichi;  
Shiramizu, Masanao; Akasaki, Shizuo; Daitoku, Yoshimi; Odera, Kaoru

PA Showa Chemical Co., Ltd., Japan

SO Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 4 pp.

CODEN: JKXXAF

DT Patent

LA Japanese

FAN.CNT 1

	PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
PI	JP--10330313	A2	19981215	1997JP-0160426	19970602

PRAI 1997JP-0160426

19970602

OS CASREACT 130:52237; MARPAT 130:52237

AB PhAOC6H4CO2H (A = C2-5 alkylene) are prepared by reaction of PhAX (A = same as above; X=halo) with HOC6H4CO2R (R=C1-6 alkyl) in the presence of alkali carbonates or alkali hydrogencarbonates in i-PrOH, removal of i-PrOH, separation of organic phases from liquid phases, addition of H2O and alkali to organic phases to hydrolyze. Me p-hydroxybenzoate was treated with 1-bromo-4-phenylbutane in i-PrOH in the presence of K2CO3 under reflux for 20 h to give a reaction mixture, which was heated to remove i-PrOH, separated from H2O phase, treated with NaOH in H2O at 100° for 1 h, and neutralized with HCl to give 96.4% 4-(4-phenylbutoxy)benzoic acid.

IT 30131-16-9P, 4-(4-Phenylbutoxy)benzoic acid

RL: IMF (Industrial manufacture); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)

(preparation of phenylalkoxybenzoic acids by condensation of phenylalkyl halides with hydroxybenzoates)

特開平10-330313

(43) 公開日 平成10年(1998)12月15日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

C 0 7 C 65/24

C 0 7 C 65/24

B 0 1 J 23/04

B 0 1 J 23/04

X

31/02

1 0 1

31/02

1 0 1 X

C 0 7 C 51/347

C 0 7 C 51/347

// C 0 7 B 61/00

3 0 0

C 0 7 B 61/00

3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数1 F D (全 4 頁)

(21) 出願番号

特願平9-160426

(22) 出願日

平成9年(1997)6月2日

(71) 出願人 000186979

昭和化工株式会社

大阪府大阪市北区堂島1丁目2番2号

(72) 発明者 常峰 政美

大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株

式会社吹田工場内

(72) 発明者 赤木 美代子

大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株

式会社吹田工場内

(72) 発明者 武藤 暢男

大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株

式会社吹田工場内

(74) 代理人 弁理士 田村 康

最終頁に続く

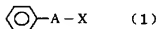
## (54) 【発明の名称】 安息香酸誘導体の製造方法

## (57) 【要約】

【課題】 抽出操作が不要で、酸析の際に発泡が起こらず、有機溶媒で洗浄しなくても目的物を高純度かつ高収率で得ることのできる工業的に有利な且つ経済的にも有利なフェニルアルコキシ安息香酸誘導体の製造方法を提供する。

【解決手段】 一般式(1)で表されるフェニルアルキルハライド誘導体に一般式(2)で表されるヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を、炭酸アルカリ又は炭酸水素アルカリの存在下、インプロビルアルコール溶媒中、反応させ、反応終了後インプロビルアルコールを除去して得られた水相と有機層を分液して水相を除き、有機層に水及びアルカリを加えて加水分解を行って一般式(3)で表される安息香酸誘導体を得ることを特徴とする安息香酸誘導体の製造方法。

## 【化1】



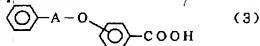
(式中、Aは炭素数2～5のアルキレン基、Xはハロゲンを示す。)

## 【化2】



(式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を示す。)

## 【化3】

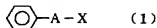


(式中、Aは上記に同じ。)

## 【特許請求の範囲】

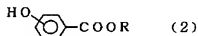
【請求項1】 一般式(1)で表されるフェニルアルキルハライド誘導体に一般式(2)で表されるヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を、炭酸アルカリ又は炭酸水素アルカリの存在下、イソプロピルアルコール溶液中、反応させ、反応終了後イソプロピルアルコールを除去して得られた水相と有機層を分離して水相を除き、有機層に水及びアルカリを加えて加水分解を行って一般式(3)で表される安息香酸誘導体を得ることを特徴とする安息香酸誘導体の製造方法。

## 【化1】



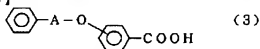
(式中、Aは炭素数2～5のアルキレン基、Xはハロゲンを示す。)

## 【化2】



(式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を示す。)

## 【化3】



(式中、Aは上記に同じ。)

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は医薬、農業等の中間体として有用なフェニルアルコキシ安息香酸誘導体の改良された製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 本発明の上記フェニルアルコキシ安息香酸誘導体は、例えば特開平3-95144号公報、特開平7-25819号公報に記載された公知の化合物である。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 前者の方法では高価な溶媒やナトリウムメトキシのような反応性の高い試薬を用い、しかも精製方法も複雑であるという問題点があった。後者の方法はフェニルアルキルハライド誘導体とヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を、塩基性物質の存在下、反応させ、反応混合物にアルカリ水溶液を加えて加水分解する方法であり、反応の際の溶媒としては非プロトン性極性溶媒等の反応に不活性な溶媒を用い、またアルカリ水溶液との反応終了後は水を加えて抽出し、得られた水層を有機溶媒で洗浄した後に酸を加えて中和するが、この酸析の際に発泡が激しく起こるので、反応器の容積を十分に利用することができないという欠点があった。本発明の課題は抽出操作が不要で、酸析の際に発泡が起こらず、有機溶媒で洗浄しなくても目的物を高純度かつ高収率で得ることのできる工業的に有利な且つ経

済的にも有利なフェニルアルコキシ安息香酸誘導体の製造方法を提供することにある。

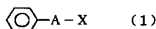
## 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は一般式(1)で表されるフェニルアルキルハライド誘導体に一般式

(2)で表されるヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を、炭酸アルカリ又は炭酸水素アルカリの存在下、イソプロピルアルコール溶液中、反応させ、反応終了後イソプロピルアルコールを除去して得られた水相と有機層を分離して水相を除き、有機層に水及びアルカリを加えて加水分解を行って一般式(3)で表される安息香酸誘導体を得ることを特徴とする安息香酸誘導体の製造方法に係る。

## 【0005】

## 【化4】



(式中、Aは炭素数2～5のアルキレン基、Xはハロゲンを示す。)

## 【0006】

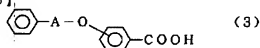
## 【化5】



(式中、Rは炭素数1～6のアルキル基を示す。)

## 【0007】

## 【化6】



(式中、Aは上記に同じ。)

## 【0008】

【発明の実施の形態】 本発明の出発原料の一般式(1)のフェニルアルキルハライド誘導体において、Aで示される炭素数2～5のアルキレン基としては、例えばエチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン基を挙げることができる。Xで示されるハロゲンとしては、例えば塩素、臭素、ヨウ素等を挙げることができる。一般式

(1)の化合物の例として、例えば1-ブロモ-4-フェニルエタン、1-ブロモ-4-フェニルプロパン、1-ブロモ-4-フェニルブタン、1-ブロモ-4-フェニルペンタン、これらのプロモ基が塩素基、ヨウ素基に置換したもの等を挙げることができる。一般式(1)のフェニルアルキルハライド誘導体は特開平3-95144号、特開平7-25819号に記載された公知の化合物であり、入手容易な化合物である。

## 【0009】 本発明のもう一方の出発原料の一般式

(2)のヒドロキシ安息香酸エステル誘導体において、Rで示される炭素数1～6のアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル基を挙げることができる。一般式(2)の化合物の例として、

例えば、*o*、*m*または*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル、*o*、*m*または*p*-ヒドロキシ安息香酸エチル、*o*、*m*または*p*-ヒドロキシ安息香酸プロピル、*o*、*m*または*p*-ヒドロキシ安息香酸ブチル、*o*、*m*または*p*-ヒドロキシ安息香酸ペンチル、*o*、*m*または*p*-ヒドロキシ安息香酸ヘキシルを挙げることができる。一般式(2)のヒドロキシ安息香酸エステル誘導体も特開平3-95144号、特開平7-25819号に記載された公知の化合物であり、入手容易な化合物である。

【0010】次に式(1)のフェニルアルキルハイド 10  
誘導体と式(2)のヒドロキシ安息香酸エステル誘導体は、炭酸アルカリ又は炭酸水素アルカリの存在下、イソプロピルアルコール溶液中、反応させ、反応終了後イソプロピルアルコールを除去して得られた水相と有機層を分液して水相を除き、有機層に水及びアルカリを加えて加水分解を行うことにより一般式(3)で表されるフェニルアルコキシ安息香酸誘導体を得ることができる。炭酸アルカリとしては、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等、炭酸水素アルカリとしては、例えば炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等を挙げることができる。20  
これらの中、特に炭酸カリウムが好ましい。炭酸アルカリ又は炭酸水素アルカリの使用量は通常化合物(1)の1モルに対して1~5モル程度、好ましくは2~3モル程度とするのが良い。

【0011】溶媒としてはイソプロパノールを使用する。イソプロパノール以外の、例えばメタノールを使用すると得られるフェニルアルコキシ安息香酸誘導体の純度が低く、このような低い純度のものを用いると、次工程の化合物の合格品が得られず、ひいては最終製品の合格品が得られず、実用上使用できない。反応は常圧、加圧又は減圧下に、通常10℃~還流温度、好ましくは60℃~還流温度の範囲で、約1~30時間、好ましくは6~23時間行うのが好ましい。反応終了後イソプロピルアルコールを除去して得られた水相と有機層を分液して水相を除き、有機層に水及びアルカリを加えて加水分解を行う。このようにアルキル化反応の終了後に、溶媒のイソプロパノールを除去することにより、次の工程のアルカリ化合物の使用量を少なくすることができる。またこの本発明の方法では抽出操作が不要で、酸析の際に発泡が起こらず、有機溶媒が洗浄しなくても目的物を高純度かつ高収率で得ることができる。

【0012】アルカリ化合物としては例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の有機塩基を挙げることができる。アルカリ化合物の使用量は通常化合物

(1)の1モルに対して1~5モル程度、好ましくは2~3モル程度とするのが良い。加水分解反応は通常10~80℃、好ましくは20~60℃の温度で、約1~30時間、好ましくは6~23時間行うのが好ましい。加水分解終了後は、酸を加えて液性を弱酸性にして目的の

一般式(3)で表されるフェニルアルコキシ安息香酸誘導体の結晶を得る。酸としては、塩酸、硫酸等を挙げることができる。

【0013】本発明では上記で得られた一般式(3)のフェニルアルコキシ安息香酸誘導体は通常の単離、精製方法により分離することができ、例えば濾過、抽出、濃縮、冷却晶析、貧溶度溶媒添加による結晶化、クロマトグラフィー等を挙げることができる。

【0014】

【実施例】以下に参考例、実施例及び比較例を挙げて説明する。

#### 実施例1

1Lのフラスコに、イソプロパノール450ml、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル7.9.5g、1-ブromo-4-フェニルブタン105.0g及び無水炭酸カリウム100.0gを加えて、還流下、20時間反応させる。高速液体クロマトグラフィーにて、反応終点を確認後、水300mlを加え、反応混合液を加熱し、イソプロパノールを回収する。1 回収後、反応混合物は水層と有機層の2層に分液するので、下層の水層を除く。この有機層に、水500ml、水酸化ナトリウム40.8gを加え、100℃で1時間反応させる。反応終了後、室温まで冷却し、濃塩酸116mlを加え、液性を弱酸性pH4にし、析出した結晶を濾取して、4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸128.2g、融点129.2~130.6℃(収率96.4%)を得た。

#### 【0015】比較例1

1Lのフラスコに、メタノール450ml、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル7.9.5g、1-ブromo-4-フェニルブタン105.0g及び無水炭酸カリウム100.0gを加えて、還流下、20時間反応させる。高速液体クロマトグラフィーにて、反応終点を確認後、水300mlを加え、反応混合液を加熱し、メタノールを回収する。回収後、反応混合物は水層と有機層の2層に分液するので、下層の水層を除く。この有機層に、水450ml、水酸化ナトリウム40.8gを加え、100℃で1時間反応させる。反応終了後、室温まで冷却し、濃塩酸120mlを加え、液性を弱酸性pH4にし、析出した結晶を濾取して、4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸121.2g、融点123.4~127.7℃(収率91.0%)を得た。融点が実施例1のものより低いことから純度が低いことが判る。

#### 【0016】比較例2

1Lのフラスコに、イソプロパノール450ml、*p*-ヒドロキシ安息香酸メチル7.9.5g、1-ブromo-4-フェニルブタン105.0g及び無水炭酸カリウム100.0gを加えて、還流下、20時間反応させる。高速液体クロマトグラフィーにて、反応終点を確認後、水240ml、水酸化ナトリウム58.5gを加え、還流下、1時間反応させる。反応終了後、室温まで冷却し、濃塩酸18

0mlを加え、液性を弱酸性pH4にした。この酸析時、発泡が激しいため、3Lのフラスコに反応液を移動した。析出した結晶を濾取して、4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸125.1g、融点128.5~130.0℃(収率95.2%)を得た。

【0017】参考例1

実施例1で得られた4-(4-フェニルブトキシ)安息香酸を出発原料として、以下、例えば特開平3-95144号公報の参考例11~16に準じて8-[4-(4-フェニルブトキシ)ベンゾイル]アミノ-2-(5-\*10

\*テトラリル)-4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン(ブランルカスト、抗喘息薬)を合成することができる。

【0018】

【発明の効果】本発明の方法によれば、抽出操作が不要で、酸析の際に発泡が起こらず、有機溶媒で洗浄しなくても目的物を高純度かつ高収率で得ることのできる工業的に有利な且つ経済的にも有利なフェニルアルコキシ安息香酸誘導体の製造方法を提供することができる。

フロントページの続き

- (72)発明者 岸本 秀一  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内
- (72)発明者 白水 正直  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内

- (72)発明者 赤崎 志津夫  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内
- (72)発明者 大徳 義巳  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内
- (72)発明者 小寺 薫  
大阪府吹田市芳野町18番23号 昭和化工株式会社吹田工場内